免疫细胞疗法产业发展态势和发展建议*

苏燕　许丽　王玥　徐萍**

（中国科学院上海生命科学研究院　上海　200031）

摘要 免疫疗法已被成功应用于多种肿瘤的治疗，显著提高患者的生存质量。免疫细胞疗法是当前免疫疗法研发的重点方向之一。免疫细胞疗法发展历经了由非特异性免疫到无差别化特异性免疫，再到差别化特异性免疫的发展阶段。免疫细胞疗法已有多个产品获批上市，产业体系初步成型，主要包括疗法/药物研发和相关服务/器材供应。通过梳理国内外免疫细胞疗法产业发展态势，分析免疫细胞疗法发展的技术瓶颈，找出我国发展该产业存在的主要问题，并提出发展建议，为我国发展免疫细胞疗法产业提供参考。

关键词 免疫细胞疗法　产业态势　发展瓶颈　发展建议

近年来，免疫疗法研发热度持续不减，被视为肿瘤治疗的新希望。肿瘤免疫疗法的形式很多，包括抗体疗法、免疫细胞疗法、溶瘤病毒疗法、细胞因子疗法、肿瘤疫苗、其他特异和非特异性的免疫刺激剂等。在临床工作中免疫疗法已被成功应用于前列腺癌[1]、黑色素瘤[2]、淋巴癌[3]、肺癌[4]等多种肿瘤的治疗，显著提高患者的生存质量。2013 年，肿瘤免疫疗法被《科学》杂志（*Science*）评为十大突破，2016 年《麻省理工科技评论》（*MIT Technology Review*）又将应用免疫工程治疗疾病评为年度十大突破技术。2016 年美国国情咨文中提出癌症登月计划，其中重点之一就是肿瘤免疫疗法开发。2016 年 9 月，MarketsandMarkets 咨询公司发布报告预测全球肿瘤免疫治疗市场的规模将从 2016 年的 619 亿美元增长到 2021 年的 1193.9 亿美元，年复合增长率达到 14.0%。

免疫细胞疗法是当前免疫疗法研发的重点方向之一。免疫细胞疗法通过对免疫细胞进行体外改造，以激发或增强机体抗肿瘤免疫应答杀伤肿瘤、抑制肿瘤生长。从使用细胞的类型来看，包括淋巴因子激活的杀伤细胞（Lymphokine activated killer cell, LAK）、自然杀伤细胞（Natural killer cell, NK）、树突状细胞（Dendritic cell, DC）、细胞因子诱导的杀伤细胞（Cytokine induced killer cell, CIK）、杀伤性 T 细胞（Cytotoxic T lymphocyte, CTL）、肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor infiltrating lymphocyte, TIL）、嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric antigen receptor T cell, CAR-T）、嵌合 T 细胞受体 T 细胞（Chimeric t-cell receptor T cell, TCR-T）等。

* 国家自然科学基金应急管理项目（L1624031）、中国科学院学部学科发展战略研究项目（2016-SM-A-02）

** 电子信箱：xuping@sibs.ac.cn

1 免疫细胞疗法向特异性差别化演进

免疫细胞疗法发展历经了由非特异性免疫到无差别化特异性免疫，再到差别化特异性免疫的发展阶段，抗肿瘤的特异性和靶向性及杀伤活性和持久性也日益增强。

第一代免疫细胞疗法包括 LAK、CIK 等非特异性激活的免疫细胞，由于其疗效不够确切，目前已很少应用于临床，主要用于辅助化疗、放疗等其他疗法。第一代免疫细胞疗法中的 NK 细胞除在抗肿瘤、抗感染方面发挥重要作用外，还参与移植物抗宿主反应，因而在器官/干细胞移植领域有较广泛的应用。

第二代免疫细胞疗法采用肿瘤常见抗原或肿瘤细胞整体抗原无差别、特异性激活的免疫细胞，包括 DC 疫苗、抗原致敏的 DC 诱导的 CTL 疗法（DC-CTL）以及 TIL 疗法。DC 是已知体内功能最强、唯一能活化静息 T 细胞的专职抗原提呈细胞，是启动、调控和维持免疫应答的中心环节[5]，是目前全球临床研究使用最多的免疫细胞（图 1），以 DC 细胞为基础的肿瘤疫苗已初步推广。DC-CTL 和 TIL 已在临床应用中取得一定疗效，但由于其固有的缺陷，推广应用受到很大限制：CTL 识别肿瘤相关抗原依赖于主要组织相容性复合体（Major histocompatibility complex, MHC），而肿瘤细胞可通过改变 MHC 表达逃避免疫识别；肿瘤内的 T 细胞含量低，且许多患者的身体情况不适宜提取，故 TIL 分离和扩增困难。

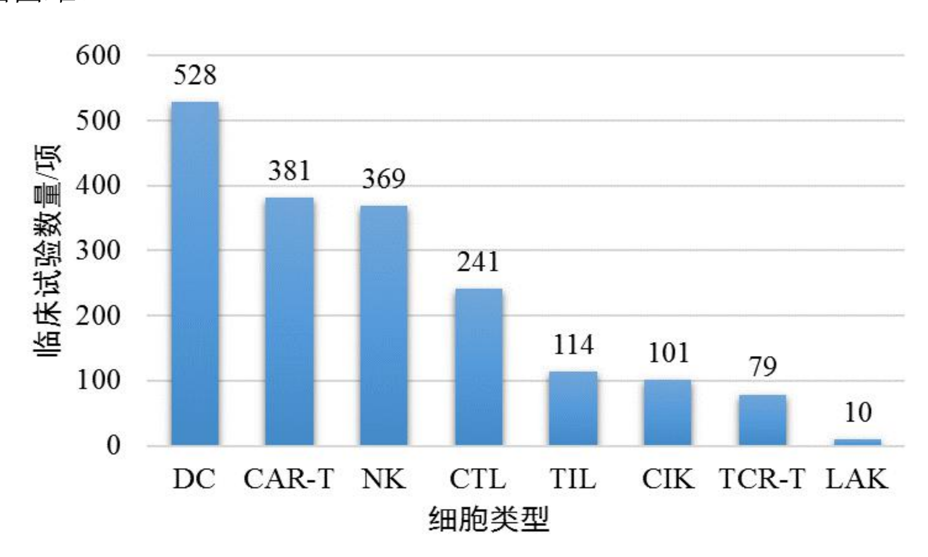


图 1 免疫细胞疗法临床试验数量[1]

Fig. 1 The number of immune cell therapy trials

第三代免疫细胞疗法通过基因工程改造免疫细胞，使其表达嵌合抗原受体

[1] 数据来源：ClinicalTrials 数据库，检索日期 2017 年 12 月 23 日。

（CAR）或新的能识别癌细胞的 T 细胞受体（TCR），从而激活并引导免疫细胞杀死肿瘤细胞，包括 TCR-T、CAR-T、CAR-NK 等，其中 CAR-T 细胞已成为当前免疫细胞疗法研究的焦点，并于 2017 年 8 月正式投入市场。与 CAR-T 相比，TCR-T 保持并应用了 TCR 信号传导通路上的所有辅助分子，因此对浓度低、拷贝数少的抗原识别敏感性较高，但 TCR-T 识别肿瘤抗原受限于 MHC[6]，发展滞后于 CAR-T。CAR-NK 具有避免引发细胞因子风暴副作用等优点，成为免疫细胞疗法研究的新兴方向，目前研究刚刚起步。

2 多个产品获批上市，产业体系初步成型

全球已有多个肿瘤免疫细胞疗法产品获批上市（表 1），其中获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准的有 3 个，包括 Sipuleucel-T DC 疫苗以及两个 CAR-T 产品 Kymriah 、Yescarta。2010 年，美国 Dendreon 公司（2017 年 1 月被我国三胞集团收购）生产的 Sipuleucel-T 细胞（商品名 Provenge）获批用于治疗晚期前列腺癌，成为全球首个经 FDA 批准的肿瘤免疫细胞疗法产品。2017 年诺华 Kymriah 和凯特医药 Yescarta 相继上市，开启了免疫细胞疗法产业化新时代。

表 1 全球已上市的免疫细胞疗法产品[2]

Tab.1 Global launched immune cell therapy products

产品名称	原研公司	适应症	细胞类型	上市地点/时间
Kymriah	瑞士诺华	前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病	CAR-T	美国（2017）
Yescarta	美国凯特医药（Kite Pharma）	特定类型大 B 细胞淋巴瘤	CAR-T	美国（2017）
Sipuleucel-T 疫苗	美国 Dendreon	前列腺癌	树突状细胞	美国（2010）
DCVax-Brain 疫苗	美国西北生物制药公司	脑癌	树突状细胞	瑞士（2007）
HybriCell 疫苗	巴西 Genoa Biotecnologia SA	黑色素瘤、肾细胞癌	树突状细胞与肿瘤细胞融合	巴西（2005）
CreaVax-RCC 疫苗	韩国 JW CreaGene Inc	肾细胞癌	树突状细胞	韩国（2007）
Immuncell-LC 疫苗	韩国 Green Cross Cell Corp	肝细胞癌	树突状细胞	韩国（2008）
APCEDEN	印度 APAC Biotech	前列腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌和非小细胞肺癌	树突状细胞	印度（2017）

免疫细胞疗法产业主要包括疗法/药物研发和相关服务/器材供应（图 2），目

[2] 数据来源：Clarivate Cortellis 数据库及网络公开信息。检索日期：2017 年 12 月 8 日。

前产业体系已初步成型。疗法/药物研发企业是免疫细胞疗法产业的主要参与者，主要涉及药物发现、临床前研究、临床研究和疗法/药物的商业化推广。相关服务/器材供应也是免疫细胞疗法产业的重要组成部分，涵盖免疫细胞分离/富集/激活、基因改造、体外扩增或全过程自动化处理，以及存储运输等环节。



图 2 免疫细胞疗法产业体系

Fig.2 Immune cell therapy industry system

2.1 疗法/药物研发

目前已正式步入产业化进程的免疫细胞疗法仅有 DC 疫苗和 CAR-T 两类。DC 疫苗发展较早，但由于工艺、成本等问题，商业化效果并不理想；CAR-T 疗法临床疗效突破不断，生产工艺日渐成熟，产业化发展进入快车道。

（1）DC 疫苗

DC 疫苗基本原理是从患者自体外周血中分离单核细胞，体外诱导成为具有抗原提呈功能的 DC，经肿瘤抗原致敏后回输至患者体内，DC 将抗原信息提呈给特异性 T 细胞并使之活化，对肿瘤细胞产生特异性杀伤作用。2010 年，美国 FDA 批准了首个肿瘤的免疫细胞疗法产品 Sipuleucel-T。除 Sipuleucel-T 获得美国 FDA 批准应用于临床外，还有一些肿瘤疫苗产品在某些国家获得批准得到应用或被许可酌情使用，如韩国的 CreaVaxRCC，巴西的 Hybricell 等。总体而言，目前 DC 疫苗的商业化效果并不理想，Sipuleucel-T 目前年销售额约 3 亿美元，较醋酸阿比特龙等针对相同适应症的重磅炸弹药物，销量相去甚远。主要原因在于 DC 制取程序复杂，特别是 DC 的提取和培养以及抗原刺激 DC 成熟的过程难以稳定控制，以致成本居高不下，Sipuleucel-T 治疗价格高达 9 万美元/月，远高

于其他药物。此外，DC 疫苗还面临缺乏理想的肿瘤特异性抗原[7]、抗凋亡能力较差[8]等问题，有待基础和临床研究进一步探索和改善。美国国立癌症研究所针对 DC 治疗开展了百余项临床研究，是全球开展 DC 临床研究最多的机构，临床试验数量远超其他机构。

表 2 全球 DC 治疗临床试验数量排名前 5 位机构[3]

Tab.2 Global top 5 institutions most abundant in the number of DC therapy trials

排名	机构	临床试验数量/项
1	美国国立癌症研究所	116
2	美国杜克大学	23
3	美国 H.Lee 莫菲特癌症研究中心	20
3	美国加州大学洛杉矶分校	20
5	美国匹兹堡大学	18

我国尚无 DC 疫苗上市，第二军医大学、军事医学科学院附属医院、首都医科大学等机构已开展相关临床研究，全国临床研究不足 40 项。第二军医大学曹雪涛院士团队的树突状疫苗研究走在全国前列，针对晚期大肠癌抗原致敏的人树突状细胞是我国目前唯一已进入临床III期的 DC 疫苗。

（2）CAR-T 疗法

CAR-T 疗法即嵌合抗原受体 T 免疫细胞疗法。自 20 世纪 80 年代以来，CAR-T 疗法已历经了四代技术革新。1989 年，Gross 团队首次提出了“嵌合受体”概念 ，研究人员将 T 细胞受体（TCR）的可变区用单链抗体（scFv）替代 ，由此得到了具有抗原靶向性的 T 细胞 ，即第一代 CAR-T 细胞。由于第一代 CAR-T 在患者体内持久性差，其临床疗效不显著[9, 10]。目前，国内外主要从事第二、三代 CAR-T 的研发。第二、三代 CAR-T 分别引入了一个和两个共刺激信号的细胞内信号传递结构域，共刺激信号传递结构域的加入，赋予了 CAR-T 细胞更强的增殖及抗凋亡能力，其细胞因子的分泌水平及细胞毒性同时也有所增强。目前临床应用的共刺激结构域主要是 CD28 和 4-1BB。除信号传递结构域差异外，胞外的抗原结合域（scFv）、重组 T 细胞的转染方法、重组 T 细胞的回输方式等均可能影响第二、三代 CAR-T 细胞的疗效。目前已上市的 CAR-T 疗法均属于第二代 CAR-T。此外，第二、三代 CAR-T 均有较多临床试验正在进行，并取得一定成效，但尚无比较第二代和第三代 CAR 临床疗效的报道，临床试验的数据仍需持

[3] 数据来源：ClinicalTrials 数据库，检索日期 2017 年 12 月 23 日

续关注。 近年来，许多研究在第二、三代技术上进行改进，如整合表达免疫因子、共刺激因子配体等，以提升疗法有效性和安全性，形成了第四代 CAR-T 技术。目前第二、三、四代 CAR-T 技术中，第二代技术最为成熟，但三者基本处于并行研发状态。

国外布局 CAR-T 治疗的公司有诺华、朱诺治疗、凯特医药、蓝鸟生物、Cellectis、Celgene、Amgen 等，其中以诺华、朱诺治疗、凯特医药进展最快（表 3）。优势企业依托/合作实力雄厚的科研团队，技术特色凸显。诺华 CAR-T 的 CD19 靶点和 4-1BB 共刺激结构域；Juno 和 Kite 的 CD28 共刺激结构域；Cellectis 的异体 CAR-T 技术等都已成为产业标杆。

表 3 诺华、朱诺治疗、凯特医药 CAR-T 研发管线

Tab.3 CAR-T R&D pipeline of Novartis, Juno Therapeutics, Kite Pharma

公司	合作单位	靶点	产品名称	适应症	研发状态
瑞士诺华	美国宾夕法尼亚大学、美国费城儿童医院	CD19	CTL019	前体 B 细胞急性淋巴细胞白血病	上市
美国朱诺治疗（Juno Therapeutics）	圣裘德儿童研究医院、美国纪念斯隆-凯特林癌症中心、弗雷德-哈金森癌症研究中心、西雅图儿童医院、Celgene	CD19	JCAR014	非霍奇金淋巴瘤	临床 I 期
		CD19	JCAR017	非霍奇金淋巴瘤	临床 I 期
		CD22	JCAR018	非霍奇金淋巴瘤、小儿急性淋巴细胞白血病	临床 I 期
		BCMA		多发性骨髓瘤	临床 I 期
		WT1	JCAR016	急性髓性白血病、非小细胞肺癌、间皮瘤	临床 I / II 期
		L1CAM	JCAR023	小儿神经母细胞瘤	临床 I 期
		MUC16	JCAR020	卵巢癌	临床 I 期
		ROR1	JCAR024	非小细胞肺癌、乳腺癌	临床 I 期
		LeY		肺癌	临床 I 期
美国凯特医药（Kite Pharma）	NCI、基因泰克、安进	CD19	axicabtagene ciloleucel（ZUMA-1/5/6/7）	弥漫大 B 细胞淋巴瘤等多种血液肿瘤	ZUMA-1（即 Yescarta）进度最快，已上市
		CD19	KTE-C19(ZUMA-2/3/4/8)	套细胞淋巴瘤等多种类型的血液肿瘤	ZUMA-2 进度最快，进入临床 II / III期
		CD19	Human anti-CD19(2nd Gen)	血液系统恶性肿瘤	临床 I 期
		CD19	Humanized anti-CD19 Control CAR(3rd Gen)	血液系统恶性肿瘤	临床前
		BCMA	KITE-585	多发性骨髓瘤	临床 I 期
		CLL-1	KITE-796	急性髓性白血病	临床前



图 3 诺华 CAR-T 专利技术分析
Fig.3 Analysis of Novartis CAR-T patents

CAR-T 技术在我国正处于高速发展的初始阶段。2017 年底，我国先后出台了《药品注册管理办法（修订稿）》（征求意见）、《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》等相关条例，明确了细胞治疗按照药品进行审批，初步规范和指导细胞治疗产品的研究与评价工作。我国的南京传奇、科济生物、斯丹赛等企业积极布局 CAR-T 产业（表 4），目前仍以临床试验的形式开展。2017 年 12 月 11 日，南京传奇生物科技有限公司提交的 CAR-T 疗法临床申请（CXSL1700201）获得药品审评中心（CDE）正式受理，成为中国首个以 1 类新药形式递交的 CAR-T 临床申请，目前该项目已纳入优先审评。随后，银河生物、恒润达生、科济生物、博生吉安科等 4 家企业的 1 类新药 CAR-T 临床申请相继获得 CDE 受理。

表 4 国内 CAR-T 企业组建模式
Tab.4 Domestic CAR-T enterprise formation mode

公司组建模式		代表性公司
新兴 CAR-T 研发企业	海外 CAR-T 公司生产技术和管理输入	药明巨诺、复星凯特
	在海外完成技术研发向国内进行技术转化	Eureka 、ProMab
	在国内开展 CAR-T 生产和临床研发	科济生物、斯丹赛、优卡迪、恒润达生、吉凯基因、南京传奇
干细胞公司转型做 CAR-T		中源协和、博雅控股、西比曼

我国企业正在开展的 CAR-T 临床试验多处于临床 I 期，病例数量积累较少，产品疗效和安全性有待进一步确认（表 5）。部分成果如南京传奇 BCMA-CAR-T 已进军全球第一梯队。

表 5 国内部分企业公开的 CAR-T 临床数据

Tab.5 CAR-T clinical data disclosed by some domestic enterprises

公司	靶点	适应症	临床疗效	核心专利
南京传奇	BCMA	多发性骨髓瘤	病情客观缓解率达到 100%（35 人）	WO2017025038
科济生物	GPC3	肝细胞癌	13 名患者未出现剂量限制性毒性(DLT)或 3 级以上不良反应。5 名可进行疗效评估的患者中，1 名患者出现部分缓解，2 名疾病稳定	WO2015172339
斯丹赛	CD19	复发难治性白血病	共完成了 41 例复发难治性白血病的临床研究，其中 34 例病人达到完全缓解，完全缓解率达 83%	-

2.2 服务/器材供应

相关服务/器材供应也是免疫细胞疗法产业的重要组成部分。发达国家，相关服务/器材供应产业分化度高，技术特色强，更多地呈现出技术互补而非技术重复的状态，例如专门做病毒载体的公司 Oxford Biomedia，有专门做自动化细胞培养系统的公司 LONZA，因而形成了较为成熟的业务外包产业。诺华早在 2013 年就把病毒载体生产外包给了 Oxford Biomedia。诺华、凯特医药、Bluebird Bio 等企业都与低温物流解决方案供应商 CryoPort 公司建立了合作关系。

标准化、自动化工艺实现细胞治疗产品的高质量、大规模、低成本制造，已成为免疫细胞疗法产业化发展的普遍共识。2013 年，欧盟地平线 2020 计划资助荷兰 DCPrime BV 公司和德国 EUFETS GmbH 公司合作研发全球首个标准化 DC 疫苗商业规模生产技术平台 DCOne。DCOne 平台提供了从细胞系中持续生产树突状细胞产品的方法（异体 DC），保障高质量树突状细胞疫苗的稳定供应。目前，其产品 DCP-001 疫苗应用于急性髓细胞白血病已在 I/IIa 期临床试验中测试并取得较好效果。诺华、凯特医药的 CAR-T 生产目前都采用了半自动化的细胞制造工艺。

我国从事相关服务/器材供应的企业普遍技术特色不强，产业分化度低。复星凯特、西比曼、博雅控股等企业走在全国前列，已开展相关基础设施建设。复星凯特正在全面推进凯特医药 Yescarta 的技术转移、制备验证等工作。2017 年 12 月，复星凯特遵循国家 GMP 标准，按照 Kite Pharma 生产工艺设计理念，建成了先进的细胞制备的超洁净实验室。2017 年 4 月，西比曼宣布与全球最大的生物制药和医疗技术服务商 GE 医疗签署战略合作框架协议，在张江 GMP 生产

基地成立联合实验室，共同开发 CAR-T 细胞和干细胞的高质量工业生产工艺，用于联合研发高度整合且自动化的细胞制备体系。2017 年 11 月，博雅发布了全自动、全封闭的 CAR-T 细胞 CMC 生产平台 CAR-TXpress，整合了多元化自动化流程，包括 T 细胞的分离、纯化、培养、洗涤以及单盒式自动冷冻保存（-196℃）和检索，但平台并未涵盖 T 细胞基因改造模块。

3 免疫细胞疗法技术瓶颈仍待突破

就整体而言，目前免疫细胞疗法仍处于起步阶段，面临许多亟待突破的技术瓶颈，攻克这些技术瓶颈也成为当前研究主要的方向。

（1）基础研究方面，免疫细胞疗法可用的靶点少、存在脱靶毒性。目前应用于临床的 CAR-T 靶点约 30 余个，其中研发最多、最为成熟，疗效最为确切的是 CD19 靶点。CD19 只表达在 B 淋巴细胞上，故靶向 CD19 的 CAR-T 疗法可治疗 B 淋巴细胞衍生出的血液肿瘤。目前可针对实体瘤的靶点还很少，另一方面实体瘤所处的微环境相对复杂，因此免疫细胞疗法在实体瘤治疗上还收效甚微。虽然 DC 疫苗 Provenge 已获 FDA 批准用于治疗晚期前列腺癌，但其 III 期临床试验数据表明，接受 Provenge 治疗仅能将晚期前列腺癌患者的生存期延长约 4 个月。另外，多数靶抗原在正常组织中会低水平表达，导致免疫细胞在杀伤肿瘤细胞的同时，会对非瘤细胞组织造成损伤，即产生脱靶毒性。随着新治疗靶点的开发及单链抗体技术的完善，脱靶毒性会有所降低。

（2）临床转化与应用方面，免疫细胞疗法针对实体瘤的疗效还非常有限，其复发问题和不良反应有待进一步探索研究。

复发问题。CAR-T 的短期临床数据较好，但可能快速复发。Juno 公司的 JCAR015 I 期临床数据显示它在急性淋巴细胞白血病人身上的完全缓解率是 87%，但其中约 60%很快就会复发，CAR-T 疗效仍有待进一步提升。

不良反应。细胞因子风暴是 CAR-T 治疗面临的主要不良反应之一。大量的 T 细胞攻击肿瘤细胞会在短时间内释放出大量的细胞因子，引起炎症，临床表现为恶心、高热、呼吸衰竭等。2014 年，Juno 公司曾报道两例细胞因子风暴死亡案例。诺华 Kymriah 最新临床数据显示，47％的患者经历 3 级或 4 级细胞因子风暴，但尚无因细胞因子风暴死亡病例。此外，CAR-T 疗法还可能引发神经毒性、B 细胞发育不全。解决 CAR-T 治疗安全问题是推进 CAR-T 疗法从临床走向产业

的关键基础。

（3）产业发展方面，免疫细胞的标准化、规模化制造技术尚不成熟。目前免疫细胞疗法市场面临的主要挑战是前期研发成本以及制备成本过高。Kymriah定价 47.5 万美元，Yescarta37.3 万美元，Sipuleucel-T 9 万美元/月，过高的成本严重制约了免疫细胞疗法的应用和推广。通过自动化设备实现细胞治疗产品的高质量、大规模、低成本制造，已成为免疫细胞疗法产业化发展的普遍共识。国内外众多企业都在开发集成式自动化平台，以进一步提高生产效率和降低成本。此外，通用型免疫细胞产品研发，即异体免疫细胞疗法也是扩大细胞治疗产品生产规模，进一步降低成本的重要途径。

4 我国免疫细胞疗法产业发展存在的主要问题

我国在免疫细胞疗法产业发展与国际领先水平仍然存在差距，主要体现在：

（1）**支撑产业发展的技术开发、集成与创新能力不足。**国内现有的 CAR-T 公司技术特色不明显，技术壁垒普遍不高，缺乏诸如诺华 CD19-CAR-T、Juno CD28 等特色技术平台。部分关键技术已被国外专利覆盖，例如国内企业研发的产品大多都是使用 Juno 公司专利保护的 4-1BB 共刺激结构域结构，产品上市都需要得到 Juno 公司的专利授权。

（2）**整体行业处于发展初期阶段，分工不够明确，开发经验不足。**产业分工合作意识薄弱，几乎所有 CAR-T 企业从质粒到载体到 CAR-T 细胞全部由自己生产；对细胞治疗 GMP 生产中心设计、施工和验收的经验有限；临床案例积累不足，产品疗效和安全性有待进一步确认。

（3）**缺乏统一的质量标准，阻碍免疫细胞疗法产品的规模化生产。**我国肿瘤免疫细胞疗法所用细胞制品目前仍缺乏统一的质量标准，不同细胞制备机构所提供的细胞表型、数量、活性差别大。细胞制备所用上游细胞因子、培养液也没有纳入药品或医疗器械管理体系，均使用实验室级别的试剂。同时，整个行业也缺乏第三方独立实验室对细胞质量的评测和检验，无法评估临床使用的免疫细胞。这些都阻碍了免疫细胞疗法产品规模化生产和临床应用。

（4）**配套监管法规制订和审批滞后，制约免疫细胞疗法的临床应用。**美国、欧洲、日本等国家/地区均已形成了较为完备的免疫细胞疗法监管体系，美国是按药品审批，欧洲和日本除药品审批途径外，允许医疗机构备案后开展临床应用。

就国际惯例而言，细胞治疗产品监管主要由药品监管部门承担，按照严格的药品审批制度管理有助于保障患者安全和规范产业发展；而卫生部门主要承担对医师、临床研究医疗技术应用的监管，开展类似欧洲、日本的试点性质的临床应用，有助于加快免疫细胞治疗技术的研发和产业发展。2015 年以前，我国将免疫细胞疗法按照“第三类医疗技术”由原卫生部实施准入管理。2015 年，卫计委印发了《关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知》取消了“第三类医疗技术”的行政审批。2017 年底，我国初步明确了细胞治疗按照药品进行审批，相关监管和评价机制仍有待进一步细化完善。全国仅有 5 家企业的 1 类新药 CAR-T 临床申请相继获得 CDE 受理，且目前均未获批，免疫细胞疗法临床应用推广进度受限。

5 我国发展免疫细胞疗法的相关建议

（1）制定推进免疫细胞疗法发展战略。免疫细胞疗法已经成为医药领域的国际热点，国际和国内的研发竞争激烈。我国在免疫细胞疗法的研发方面已具备一定基础，应尽快进行相关调研，制定推进战略，搭建相关功能性平台，组织产学研医等优势力量，进行从基础研究、临床应用到产业转化的全创新链条的整体规划和布局，开发自主知识产权的免疫细胞疗法产品，惠及民生，提升我国医药产业核心竞争力。

（2）尽快完善监管政策和标准制定。我国免疫细胞疗法相关监管政策尚不完善，缺乏统一的质量标准。可借鉴美国药品加速审批程序，以及欧洲、日本的临床应用备案制，加速免疫细胞疗法研发和产业发展；尽快组织相关的专家、企业从业人员、管理人员制定相关的标准；设立第三方细胞治疗监测平台，监督行业发展。

（3）采取多种方式鼓励免疫细胞疗法研发，打破技术壁垒，开发国有产品，惠及民生。通过重大专项等形式，加大研发投入，支持该领域的研发。集中优势力量，鼓励企业参与，联合高校、研究所、医院、企业，共同开展相关研发，贯通基础研究、临床应用和产业开发全链条，解决免疫细胞疗法中的关键技术问题，打破技术壁垒，发现新靶标，开发我国自有的、民众用的起的免疫细胞疗法，从而惠及民生，提升我国免疫细胞疗法产业的核心竞争力。

参考文献

[1] Kantoff P W, Higano C S, Shore N D, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. New England Journal of Medicine, 2010, 363(5): 411-422.

[2] Barbuto J A, Ensina L F, Neves A R, et al. Dendritic cell-tumor cell hybrid vaccination for metastatic cancer. Cancer Immunology Immunotherapy Cii, 2004, 53(12): 1111-1118.

[3] Porter D L, Levine B L, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. New England Journal of Medicine, 2011, 365(8): 725-733.

[4] Kumar C, Kohli S, Chiliveru S, et al. A retrospective analysis comparing APCEDEN(®) dendritic cell immunotherapy with best supportive care in refractory cancer. Immunotherapy, 2017, 9(11): 889-897.

[5] 付贤. 树突状细胞在去势抵抗前列腺癌免疫治疗中的研究进展. 国际泌尿系统杂志, 2014, 34(4): 559-562.
Fu X. Advances in research on dendritic cells in castration-resistant prostate cancer immunotherepy. International Journal of Urology and Nephrology, 2014, 34(4): 559-562.

[6] Harris D T, Kranz D M. Adoptive T cell therapies: a comparison of T cell receptors and chimeric antigen receptors. Trends in Pharmacological Sciences, 2016, 37(3): 220-230.

[7] 陆虹旻, 李林凤, 高建新. 基于树突细胞的肿瘤疫苗研究进展. 胃肠病学, 2016, 21(5): 257-262.
Lu H M, Li L F, Gao J X. Advances in research on dendritic cell-based tumor vaccine. Chinese Journal of Gastroenterology, 2016, 21(5): 257-262.

[8] 何永跃. 胶质瘤免疫治疗与血脑屏障. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(1): 68-70.
He Y Y. Glioma immunotherapy and blood-brain barrier. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2017, 44(1): 68-70.

[9] Kershaw M H, Westwood J A, Parker L L, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. Clinical Cancer Research An Official Journal of the American Association for Cancer Research, 2006, 12(20): 6106-6115.

[10] Park J R, Digiusto D L, Slovak M, et al. Adoptive transfer of chimeric antigen receptor re-directed cytolytic T lymphocyte clones in patients with Neuroblastoma. Molecular Therapy the Journal of the American Society of Gene Therapy, 2007, 15(4): 825-833.

The Development Situation and Suggestions of Immune Cell Therapy Industry*

SU Yan XU Li WANG Yue XU Ping**

(Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences， Shanghai 200031, China)

Abstract Immunotherapy has been successfully applied in the treatment of many kinds of tumors, and significantly improved the quality of life of patients. Immune cell therapy is one of the focus directions in the development of immunotherapy. The development of immune cell therapy has

* Emergency Management Project of Chinese National Nature Science Foundation(Grant No. L1624031), Chinese Academy of Sciences' Academic Divisions discipline development strategy research project(Grant No. 2016-SM-A-02)

** E-mail: xuping@sibs.ac.cn

gone through the stage of development of non-specific immunity to non-differentiated specific immunity and to differentiated specific immunity. Several immune cell therapy products have launched, and the industrial system has been preliminarily formed, including treatment/drug development and related services/equipment production. By analyzing the immune cell therapy industry development situation at home and abroad and the technology development bottleneck, main problems of the development of the industry in China are pointed, some suggestions were put forward so as to provide reference for the development of immune cell therapy industry in China.

Key Words Immune cell therapy Industry situation Development bottleneck Suggestions